

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

SERTOLIOMA MALIGNO EM CÃO NÃO CRIPTORQUIDA: RELATO DE CASO

Lanuza de Moraes Fernandes

Areia – PB
Fevereiro/2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

SERTOLIOMA MALIGNO EM CÃO NÃO CRIPTORQUIDA: RELATO DE CASO

Lanuza de Moraes Fernandes

**Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado como
requisito parcial para a
obtenção do título de
Bacharel em Medicina
Veterinária pela Universidade
da Paraíba, sob orientação do
Prof. Dr. Ricardo Romão
Guerra.**

Areia – PB

Fevereiro/2017



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Lanuza de Moraes Fernandes

SERTOLIOMA MALIGNO EM CÃO NÃO CRIPTORQUIDA: RELATO DE CASO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em **Medicina Veterinária**, pela Universidade Federal da Paraíba.

Aprovada em:

Nota:

Banca Examinadora

Prof. Dr. Ricardo Romão Guerra, UFPB

Prof. Dr. Ricardo Barbosa Lucena, UFPB

José Ferreira da Silva Neto – Mestrando, UFPB

Dedico,

À **Genelva Moraes**, mulher guerreira que desempenhou o papel de pai e mãe, desde a minha infância almejando a cada dia o meu sucesso. À ela que por vezes abdicou do seu tempo e de suas idealizações, para que esse dia se tornasse possível.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, fonte onipotente, a qual esteve presente ao meu lado sempre me fortalecendo e me dando sabedoria para chegar até aqui. Sei que se hoje meu sonho se realiza, é simplesmente porque esse dia já estava em Seus planos e tudo foi conforme a Sua vontade.

A minha mãe, *Genelva Ribeiro de Moraes*, que sempre me deu apoio, mesmo nos momentos em que eu não acreditava no meu potencial, por sempre não ter medido esforços quando se tratava de investir na minha educação, mulher esta que é meu exemplo de força, humildade e perseverança.

Ao meu esposo, *Rivanio Fernandes Lins*, homem este que soube entender desde o início toda minha dedicação ao caminho profissional que escolhi. Agradeço pela compreensão e paciência, nos dias de prova e noites de estudo, como também a todo companheirismo nos dias de vitória. Agradeço também ao meu filho *Lukas Rafael*, menino este que chegou como surpresa no segundo período do curso, e que ao longo desses cinco anos, me viu sair de casa e por vezes só voltar a noite, me viu por vezes não poder simplesmente dar um colo por estar está submersa de assunto para estudar, e mesmo assim permaneceu com o seu amor puro, o qual o fazia todos os dias me receber em casa com um sorriso no rosto, perguntando como foi a minha aula. E é ele que se tornou motivação maior para realização dos meus ideais.

Aos meus amigos/amigas, pessoas estas que Deus colocou em minha vida para que toda essa caminhada se tornasse mais leve e proveitosa e assim tornaram-se essenciais em minha vida acadêmica. Agradeço a Mayara Carvalho e Neto Ferreira, amigos que participaram de momentos especiais na minha vida, e que sempre se mostraram disponíveis em me ajudar no que precisei. A Janaína Torquato, Ísis Danielle, Naira Lopes, Fernanda Mendonça, Yasmim Santos, Sebastião Rodrigo, Dallyana Roberta pessoas que a sua forma contribuíram para que dias de estudo e tensão fossem mais divertidos, e assim a universidade fosse mais que uma obrigação e se tornasse para mim uma segunda família.

A Monalisa Farias, amiga que conquistei durante esta trajetória, a qual se tornou uma irmã. Sei que se cheguei hoje aqui, nossa amizade teve parte nisso, porque sei que tanto nos bons e maus momentos sempre tivemos uma a outra. Louvo a Deus pela sua vida e por ter me proporcionado a felicidade de lhe conhecer.

A todos os profissionais do Centro de Ciências Agrárias da UFPB, aos veterinários e demais profissionais do Hospital Veterinário do CCA e ao pessoal do Laboratório de Patologia que me auxiliaram muito nesse trabalho.

Ao meu orientador Ricardo Guerra, o qual me viu com bons olhos e sempre se mostrou solícito durante a orientação deste trabalho, como também por todo auxílio para que este projeto se tornasse possível.

E por fim, a todos aqueles que contribuíram durante toda esta trajetória, como também de forma direta ou indireta para confecção deste trabalho.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Aumento de volume no testículo direito (seta azul) e atrofia do testículo esquerdo (seta branca) em cão, SRD, 10 anos, com suspeita de neoplasia testicular	23
Figura 2: RX torácico posição LL em cão, SRD, 10 anos com suspeita de neoplasia testicular.....	24
Figura 3: Ultrassonografia do testículo direito, de cão, SRD, 10 anos, com suspeita de neoplasia testicular	24
Figura 4: Orquiectomia associada à ablação escrotal em cão acometido por sertolioma maligno	25
Figura 5: Peça cirúrgica com alteração no testículo direito (seta branca) e atrofia de testículo esquerdo (seta preta)	25
Figura 6: Corte longitudinal, região interna do Sertolioma (macroscópico)	26
Figura 7: Fotomicrografia de Tumor de Células de Sertoli. HE. Obj.20x.	27
Figura 8: Fotomicrografia de Tumor de Células de Sertoli. HE. Obj.40x.	27

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BID: duas vezes ao dia

Bpm: Batimentos por minuto

CCA: Centro de Ciências Agrárias

C°: graus Celsius

FC: frequência cardíaca

FR: frequência respiratória

Kg: quilograma

mmHg: milímetros de mercúrio

Mg: miligrama

Mg/Kg: miligramas por quilo

Mpm: Movimentos por minuto

RX: raio X

SRD: sem raça definida

TPC: Tempo de Perfusão Capilar

UFPB: Universidade Federal da Paraíba

US: ultrassonografia

VO: via de administração oral

RESUMO

MORAES, Lanuza Ribeiro, Universidade Federal da Paraíba, novembro de 2016.
SERTOLIOMA MALIGNO EM CÃO NÃO CRIPTORQUIDA: RELATO DE CASO.
Orientador: Ricardo Romão Guerra.

O sertolioma é a neoplasia que acomete as células de Sertoli (células de suporte dos túbulos seminíferos), sendo ela a terceira mais comum em cães, e acometendo principalmente caninos criptorquidos. São de comportamento benigno e raramente liberam metástase. Relata-se no presente estudo um caso de sertolioma maligno, sugestivo de micrometástase em lobo caudal direito no pulmão, em um cão macho, sem raça definida, de 10 anos de idade e peso corporal de 23,5 kg. Segundo o proprietário, o animal apresentava um histórico de inapetência e aumento de volume na região testicular, o qual vinha progredindo já há 3 meses. O animal foi encaminhado para retirada cirúrgica do tumor, através da técnica de orquiectomia associada com ablação escrotal, onde se observou que o testículo direito apresentava-se alterado e o testículo esquerdo estava atrofiado. Macroscopicamente o testículo acometido apresentava consistência firme, forma lobulada, superfície lisa e dimensões de 7,5 cm de largura x 6,0 cm de comprimento. No laudo histopatológico, o testículo apresentava os túbulos seminíferos preenchidos por células neoplásicas grandes, com o núcleo variando de oval a alongado, o citoplasma era eosinofílico escasso e moderado com bordas indistintas. Em algumas áreas as células estavam formando um padrão sólido, e em meio ao tumor extensas áreas de necrose e hemorragia. No RX do tórax posição LL, verificou-se a presença de alterações nodulares maiores que 0,5 cm de diâmetro em lobo caudal direito sendo sugestivo de micrometástase, e na US o testículo direito apresentou 7,12 cm de comprimento, homogêneo, hiperecótico, com lesão focal hipoeecótica (2,23 cm de diâmetro e 1,63 de comprimento). Os exames de hemograma e bioquímico não apresentaram alterações. O animal continua sendo acompanhado e não apresenta qualquer alteração durante o período de 90 dias.

Palavras-Chave: criptorquidos; metástase; neoplasia testicular; sertolioma maligno.

ABSTRACT

MORAES, Lanuza Ribeiro. Federal University of Paraíba., November 2016. **MALIGNANT SERTOLIOM IN DOGS NON- CRYPTORQUID: STORY CASE.** Advisor: Ricardo Romão Guerra.

Sertoliom is a neoplasm which occurs in Sertoli cells (supporting cells on seminiferous tubers), being the third most common in dogs, and occurring especially in dogs-like cryptorchids. They behave in a benign way and rarely release metastasis. It has been related one case of malignant sertoliom, from micro-metastasis on the right lung caudal lobe, male dog, no breed, 10 years and 23.5 kg. According to the owner, the animal showed inappetence historic and volume increase in the testicle area, which it had been growing for 3 months. The animal was conducted to surgical treatment, through orchiectomy technique linked with scrotal excision, where it was observed that right testicle showed change and left testicle was stunted. Macroscopically the testicle showed solid consistency, lobed form, smooth copper and dimensions of 7.5 cm length x 6.0 cm width. In the histopathological report, testicle showed seminiferous tubers filled by big neoplasm cells, with core varying from oval to elongated, cytoplasm was eosinophilic absent and moderated with indistinct edges. In some areas, cells were forming a solid standard, and in the middle to the tumors large areas of necrosis and bleeding. In X-ray of chest position LL, it had been verified the presence of nodules alteration bigger than 0,5 cm diameter on right caudal lobe being suggestive of micro-metastasis, and in the US right testicle showed 7.12 cm width, homogenous, hyperechoic, hypoechoic focal lesion (2.23 diameter and 1.63 width) . The other blood count exams and biochemistry did not show changes. The animal continues to be evaluated e does not show change during the stage of 90 days.

Keywords: cryptorchids; malignant sertoliom; metastasis; testicle neoplasm.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 Anatomia, desenvolvimento e composição celular do testículo	13
2.2 Neoplasias Testiculares	15
2.2.1 Leydigocitomas	
2.2.2 Seminomas	
2.2.3 Sertoliomas	
2.3 Marcadores Tumoriais	19
3. RELATO DE CASO	21
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
5. CONCLUSÃO	28
6. REFERÊNCIAS	30

1. INTRODUÇÃO

Tumores testiculares são comuns nos cães e mais recorrentes do que em outras espécies de animais domésticos (SANTOS *et al.*, 1999; MASSERDOTTI, 2000), em 90% dos relatos o cão é o mais atingido, são também as segundas neoplasias mais frequentemente observadas em canídeos geriátricos (NODTVED *et al.*, 2010) depois das neoplasias cutâneas (DAVIES, 1996; MORRIS & DOBSON, 2001; DERNELL, 2005). Tal fato é justificado pela longevidade dos animais de companhia associado com a susceptibilidade de animais com idade avançada à processos neoplásicos (HOSKINS, 2004). Na maioria dos cães estes tumores são achados acidentais (NELSON & COUTO, 2001).

A incidência real destas neoplasias não pode ser avaliada por diversos fatores como a realização de orquiectomia precoce, ausência de exames histopatológicos e por em certos casos serem achados acidentais nas necrópsias (VEIGA *et al.*, 2009).

As neoplasias testiculares podem ser classificadas em: tumores sexuais do cordão estromal, que incluem tumores das células de Sertoli e de Leydig; tumores de células germinativas, que incluem seminoma, carcinoma embrionário e teratoma; tumores primários múltiplos; mesotelioma; e tumores estromais e vasculares (MACLACHLAN; KENNEDY, 2002). As neoplasias testiculares mais comuns em cães são: tumor das células de Sertoli, tumor das células de Leydig e seminoma. A criptorquidia aumenta 26 vezes o risco de desenvolver tumores de células de sertoli, e é um importante fator de risco para o desenvolvimento de tumores testiculares (PETERS *et al.*, 2000).

A maioria das neoplasias testiculares tem baixo potencial de metastização, sendo o tumor das células de Leydig a neoplasia mais benigna e usualmente não metastiza (MORRIS & DOBSON, 2001). Estas neoplasias são de tratamento fácil (COOLEY & WATERS, 2001), sendo a orquiectomia bilateral a terapêutica de eleição e na maioria dos casos curativa (FAN & LORIMIER, 2007).

Sertoliomas podem ser malignos em 10 a 22% dos casos. Os sinais morfológicos da doença maligna são: grande dimensão (> 5 cm), núcleos pleomórficos com nucléolos evidentes, atividade mitótica aumentada, necrose e invasão vascular (ALBERS *et al.*, 2009). O tumor das células de Sertoli é a terceira neoplasia mais comum no cão, tem comportamento benigno e geralmente não libera metástase (MORRIS & DOBSON, 2001).

Aspectos epidemiológicos, biológicos e clínicos do câncer nos cães são semelhantes ao câncer humano, apontando o potencial da espécie canina como modelo para estudos moleculares dos tumores humanos (PINHO *et al.*, 2012), o que justifica a busca por um meio de diagnóstico mais eficaz e preciso a fim de se determinar tratamento e prognóstico, principalmente no que diz respeito às neoplasias (BARRA, 2006). A técnica imunohistoquímica, cada vez mais utilizada na rotina laboratorial da medicina veterinária, pode ser aplicada amplamente como ferramenta auxiliar para o diagnóstico de diversas doenças, principalmente nos processos neoplásicos (HORTA *et al.*, 2012). Existem marcadores descritos como sensíveis e específicos para o diagnóstico das neoplasias testiculares nos seres humanos (YU *et al.*, 2009). Na medicina veterinária, os marcadores tumorais são amplamente estudados e aplicados na rotina laboratorial. A técnica imunohistoquímica baseia-se na identificação de antígenos “in situ”, que podem apresentar valor prognóstico e terapêutico (HORTA *et al.*, 2012).

Objetivou-se através deste trabalho contribuir para o estudo desta neoplasia, pretendendo ainda o melhor conhecimento sobre a mesma, através do aprimoramento dos meios de diagnóstico, possibilitando tanto a eficácia do tratamento quanto o estabelecimento do prognóstico animal.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Anatomia, desenvolvimento e composição celular do testículo.

Os órgãos genitais masculinos possuem segmentos contínuos que irão desempenhar funções à formação, amadurecimento, transporte e à transferência das células germinativas masculinas, os espermatozoides (KÖNIG; LIEBICH, 2004).

O testículo é um órgão par, o qual combina componentes endócrinos, os quais funcionam normalmente na mesma temperatura corporal, e componentes exócrinos dentro de uma cápsula comum. Contudo, na maioria dos mamíferos, a bem-sucedida produção dos gametas requer uma temperatura poucos graus abaixo da temperatura do abdome. Então, mesmo o desenvolvimento dos testículos ocorrendo no abdome na fase pré-natal, eles migram, através do gubernáculo testicular, que orienta a descida dos mesmos pelo canal inguinal até chegarem ao escroto, localizando-se variadamente entre a virilha e o períneo,

sendo este o processo de descenso testicular (DYCE; SACK; WENSING, 2010), fator de essencial importância para a produção de espermatozoides.

A falha dos testículos em aparecer na região da virilha é conhecida como criptorquidismo (testículos ocultos), e pode se apresentar de várias formas: pode ser uni ou bilateral e apresentar os testículos retidos no interior do abdome ou presos no interior do canal inguinal (DYCE; SACK; WENSING, 2010). Machos com criptorquidismo bilateral são estéreis. Estes testículos têm uma maior probabilidade de sofrerem torção do cordão espermático e dez vezes mais probabilidades de se tornarem neoplásicos (CUNNINGHAM; KLEINT, 2009).

O testículo é envolvido por uma resistente cápsula de tecido conjuntivo com fibras colágenas, a túnica albugínea, contendo vasos (veias e artérias), a qual mantém o parênquima testicular sob pressão. O parênquima é dividido em lóbulos, e cada lóbulo inclui de dois a cinco túbulos seminíferos que atuam na formação das células germinativas masculinas (KÖNIG; LIEBICH, 2004). Os túbulos seminíferos se apresentam como pequenos tubos compostos por duas categorias de células: células de sustentação (Sertoli), responsáveis pelo suporte mecânico, nutrição e diferenciação das células germinativas; e células espermatogênicas (germinativas). No interstício testicular encontram-se células de Leydig, responsáveis pela produção de testosterona (NASCIMENTO; SANTOS, 2003).

As células intersticiais (Leydig), que se situam entre os túbulos seminíferos, secretam hormônios masculinos, os andrógenos (testosterona), nas veias testiculares e nos vasos linfáticos (HAFEZ, 2004), quando estimuladas pela hipófise através do hormônio luteinizante. Apresentam uma forma arredondada ou poligonal, núcleo central e citoplasma eosinófilo rico em pequenas gotículas de lipídeos. A atividade e o número das células intersticiais depende do estímulo hormonal (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

Enquanto que as células epiteliais germinativas dividem-se e diferenciam-se para formar espermatozóides, durante a espermatogênese. Esse processo ocorre pela atividade das espermatogônias que dão origem aos espermatócitos primários e secundários por meiose. As células subsequentes formadas dessa divisão são as espermatídes, que sofrem um processo de maturação até se tornarem livres nas células de sustentação e entram no lúmen do túbulo seminífero, transformando-se em espermatozoides (HAFEZ, 2004; SAMUELSON, 2007).

As células de sustentação (Sertoli) por sua vez, estão situadas na parede do túbulo seminífero. Possuem uma forma piramidal, envolvem parcialmente as células da linhagem espermatogénica e aderem umas às outras por meio de junções, formando uma barreira denominada de barreira hematotesticular, que separa o epitélio seminífero em compartimento basal e adluminal (CUNNINGHAM; KLEINT, 2009). Produzem diversas proteínas que favorecem a espermatogênese, para a nutrição da linhagem gamética nos estágios de diferenciação em desenvolvimento, para a fagocitose de gotículas citoplasmáticas, bem como para a liberação de espermátides maduras (espermioogênese) para o lúmen do túbulo (KÖNIG; LIEBICH, 2004), além de funcionar como barreira hematotesticular protegendo as células da linhagem espermatogénica de substâncias e agentes nocivos presentes na corrente sanguínea (CUNNINGHAM; KLEINT, 2009). Segundo Junqueira; Carneiro (2004), as células de Sertoli, tanto em animais, como em humanos não se dividem durante a vida sexual madura.

O controle da espermatogênese é realizado através de fatores centrais, como o estímulo hormonal (hormônios luteinizantes) sobre as células endócrinas intersticiais e hormônio folículo estimulante sobre as células de Sertoli, e por fatores locais, como a testosterona (FOSTER, 2007).

2.2 Neoplasias Testiculares

PLIEGO *et al.* (2008) e BANCO *et al.* (2010), afirmam que a segunda causa mais comum de tumores em cães machos idosos são as neoplasias testiculares, perdendo apenas para os tumores cutâneos. Os tumores testiculares representam cerca de 90% dos tumores genitais dos machos (LIAO *et al.*, 2009), sendo o cão o animal mais frequentemente atingido. São comumente benignos (FOSTER, 2007), não desenvolvendo metástases frequentemente, porém quando apresentam comportamento agressivo, podem produzir metástase, acometendo linfonodos regionais e locais distantes, como fígado, pulmão, rins, baço, adrenais, pâncreas, pele, olhos e sistema nervoso central (FAN; LORIMIER, 2007).

Os fatores predisponentes para o desencadeamento das neoplasias testiculares ainda não são bem definidos, mas existem aqueles que podem estar relacionados com o aparecimento das mesmas, a exemplo da idade e raça. Animais acometidos apresentam comumente uma idade compreendida entre oito e dez anos (MORRIS; DOBSON, 2001; ESLAVA; TORRES, 2008), assim como segundo Argyle (2008), as raças Boxers, Pastores

Alemães, Weimaraners, Galgos Afegãos e Pastores de Sheetland possuem predisposição para neoplasias testiculares.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) são classificados em: tumores do cordão sexual e estroma gonadal, incluindo os das células de Sertoli (sertolioma) e de Leydig (leydigocitoma); tumores das células germinativas, como o seminoma, o teratoma e o carcinoma embrionário; além dos tumores mistos das células germinativas e do cordão espermático. O leydigocitoma e o seminoma são subclassificados em: seminoma intratubular (preenchimento dos túbulos seminíferos atróficos por células germinativas neoplásicas arredondadas) e difuso (extensão das células neoplásicas de dentro dos túbulos para o interstício), leydigocitoma sólido difuso, angiomatoide (ou cístico vascular) e pseudoadenomatoso (KENNEDY *et al.*, 1998).

As neoplasias mais comuns são os tumores das células de Leydig, seminomas e sertoliomas (SCHAER, 2006), podendo também ocorrer tumores múltiplos (CHOI *et al.*, 2008).

Essas neoplasias tendem a ocasionar o aumento do testículo afetado e podem ocasionar a síndrome da feminilização do macho, sendo mais relacionada aos tumores das células de Sertoli, principalmente aqueles encontrados em testículos criptorquídicos (SCOTT *et al.*, 1996). Entretanto, esta síndrome já foi descrita nos tumores das células de Leydig e seminomas (PETERS *et al.*, 2003). Essa síndrome é caracterizada por várias combinações de alopecia bilateral simétrica, ginecomastia, prepúcio pedunculado, atração por outros machos da espécie e alopecia e/ou feminilização (LIPOWITZ *et al.*, 1973; SCOTT *et al.*, 1996).

2.2.1 Leydigocitomas

O tumor das células de leydig, é composto por células neoplásicas com padrão que varia entre poliedral, cuboidal ou colunar, com citoplasma amplo, acidofílico, contendo múltiplos vacúolos lipídicos. O núcleo é pequeno, arredondado, hipercromático com um único núcleo. As figuras de mitose são raras (CIAPUTA *et al.*, 2012; D'ANGELO *et al.*, 2012; GRIECO *et al.*, 2008; KENNEDY *et al.*, 1998). O tipo angiomatoide é composto por cordões de 2 a 4 células neoplásicas que circundam fluido que contém eritrócitos, sendo frequentes grandes espaços vasculares. O tipo pseudoadenomatoso é formado por lóbulos de 20 a 30 células neoplásicas que circundam espaços preenchidos com fluido. As células neoplásicas

que compõem o tipo sólido-difuso se organizam em grupos ou cordões septados por um tecido conjuntivo delicado, e se arranjam de forma radial a vasos sanguíneos. Os núcleos são periféricos, formando estrutura em roseta (D'ANGELO *et al.*, 2012; KENNEDY *et al.*, 1998).

2.2.2 Seminomas

O tumor dos túbulos seminíferos (ou seminomas) são a segunda neoplasia testicular mais comum em cães. Originam-se nas células germinativas (MORRIS; DOBSON, 2001), e os cães acometidos possuem idade média de dez anos. Considera-se como fatores predisponentes, o criptorquidismo e a idade. Segundo Schae (2006) cerca de 70% dos seminomas ocorrem nos testículos escrotaís.

Macroscopicamente são tumores lobulados, firmes, não capsulados, com tonalidades branca a rosa (MORRISON, 2002), apresentando tamanhos variáveis, comumente são unilaterais e solitários acometendo principalmente o testículo direito. Tilley e Smith (1997) afirmam que um em nove cães possui um seminoma, sendo que 71% na são detectados na palpação.

As células neoplásicas são redondas, ovais ou poliédricas com citoplasma escasso, núcleo grande, hipercromático e nucléolo proeminente. Células multinucleadas são frequentes, bem como as figuras de mitose que são observadas em quantidade acentuada. O seminoma também possui como característica peculiar o infiltrado linfocitário localizado no estroma tumoral, ao redor de vasos sanguíneos (CIAPUTA *et al.*, 2012; D'ANGELO *et al.*, 2012; FOSTER, 2007; GRIECO *et al.*, 2008; KENNEDY *et al.*, 1998; KIM *et al.*, 2010; MAIOLINO *et al.*, 2004).

Nas análises bioquímicas, hemograma e urinálise os resultados, usualmente são normais, excepto nos casos que evidenciem síndrome de efeminização (TILLEY; SMITH, 1997). O tratamento de eleição é a orquiectomia, com prognóstico excelente, com exceção dos casos onde há o desenvolvimento de metástases, onde se faz necessário a quimioterapia ou radioterapia.

2.2.3 Sertoliomas

O tumor das células de Sertoli, neoplasia das células de suporte dos túbulos seminíferos, é a terceira neoplasia mais comum em cães, tendo já sido descrita em equinos,

carneiros, gatos e touros. Este tipo de neoplasia é comum em caninos especialmente criptorquidos (FELMAN *et al.*, 2000). São de comportamento benigno e raramente liberam metástase, sendo sinais morfológicos da doença maligna são: grande dimensão (> 5 cm), núcleos pleomórficos com nucléolos evidentes, atividade mitótica aumentada, necrose e invasão vascular (ALBERS *et al.*, 2009). A taxa de metastização é inferior a 10 % (SABATINO; MYSORE, 2007) sendo os locais mais comuns de desenvolvimento de metástases os linfonodos lombares e ilíacos, embora também tenham sido reportados casos com metástases em órgãos internos como fígado, pulmão, baço, podendo também ocorrer na pele.

É mais comum em animais adultos e geralmente são unilaterais. Segundo um estudo a prevalência de tumor das células Sertoli é vinte e seis vezes superior nos testículos que não descenderam, do que nos testículos que se encontram na bolsa escrotal (OVEREND, 2002). Catoi *et al.* (2008), afirma que essa neoplasia se localiza mais frequentemente no testículo criptorquídico do que no normal.

Macroscopicamente esse tumor é firme, lobulado, de coloração branca a acinzentada e de consistência mole, e podem ir de um milímetro a cinco centímetros de dimensões (MCENTEE, 2002; NELSON; COUTO, 2001) Em alguns dos casos podem ser observadas hemorragias e necrose, em particular nos tumores malignos (YOUNG, 2008) e quistos contendo fluído de coloração acastanhada podem também ocorrer nestas neoplasias (BORBIL; CATOI, 2007).

É caracterizado microscopicamente por quantidade acentuada de tecido conjuntivo fibroso no interstício e células neoplásicas posicionadas de forma perpendicular a membrana dos túbulos seminíferos (células em paliçada). O núcleo das células é redondo ou fusiforme com citoplasma fracamente eosinofílico, fusiforme e pouco delimitado. Raras figuras de mitose são observadas (BANCO *et al.*, 2010; D'ANGELO *et al.*, 2012; FOSTER *et al.*, 2007; GRIECO *et al.*, 2008; KENNEDY *et al.*, 1998).

Segundo Junqueira e Carneiro (2004) os sinais de hiperestrogenismo como feminização, ginecomastia, atrofia de testículo contra lateral, alopecia, são comuns em 20 a 30% dos caninos com esse tipo de tumor, podendo ainda ocorrer em animais não tratados, o desenvolvimento de uma depressão medular, podendo levar o animal a apresentar distúrbios

na coagulação sangüínea como hemorragias, petéquias nas mucosas visíveis, excesso de sangramento no local de venopunção, em decorrência do quadro trombocitopenia.

O tratamento dos tumores de células de sertoli se baseia na orquiectomia radical, e ainda correção da anemia e trombocitopenia (transusão sanguínea), proteções contra infecções com antibioticoterapia e anti-inflamatórios, e estimulação da medula óssea remanescente com nandrolona decanoate (FONSECA, 2009; BOSSCHERE & DEPREST, 2010), em casos mais avançados. O prognóstico do paciente está diretamente relacionado com a presença ou não de tumores metastáticos (ESLAVA & TORRES, 2008).

2.3 Marcadores Tumorais

Os marcadores tumorais, ou também chamados marcadores biológicos, são substâncias presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas (CAPELOZZI, 2001). Essas substâncias podem ser produzidas primariamente pelas células neoplásicas, ou secundariamente pelo paciente, em resposta a presença das mesmas (ANDRIOLO, 2005). É por este motivo que a imunohistoquímica vem ganhando importância como ferramenta de diagnóstico na rotina laboratorial, devido principalmente à necessidade de um diagnóstico preciso para determinação de um tratamento e um prognóstico no que se diz respeito às neoplasias (BARRA, 2006).

Segundo Schmitt (1999), qualquer substância capaz de fornecer informações sobre a evolução clínica da neoplasia, desde o momento do diagnóstico ou da cirurgia, é considerada um marcador prognóstico, devendo estar relacionado a determinadas características biológicas envolvidas na transformação celular neoplásica, no crescimento tumoral ou no processo da cascata metastática. Ainda podendo ser considerado como um preditivo, quando fornecer informações úteis possibilitando a seleção de pacientes susceptíveis à determinada terapêutica específica (ANDRIOLO, 2005).

A imunoexpressão desses marcadores pode auxiliar a distinguir o comportamento biológico do tumor, fornecendo informações úteis sobre o grau de malignidade, presença ou não de metástase, taxa de progressão tumoral, a resposta à terapia e sobrevida livre de doença (PAPAIIOANNOU *et al.*, 2009). A técnica imuno-histoquímica baseia-se na identificação de

antígenos “in situ”, que podem apresentar valor prognóstico e terapêutico (HORTA *et al.*, 2012).

Atualmente estudos afirmam que a avaliação imuno-histoquímica para a obtenção do potencial proliferativo das neoplasias nos animais, tem ganhado importância através da detecção de proteínas nucleares que se relacionam à replicação do DNA (ZUCCARI *et al.*, 2008), permitindo não só detectar células em mitose, como também a detecção e quantificação de proteínas presentes durante a proliferação celular (EISENBERG; KOIFMAN, 2001).

A proliferação celular é uma característica do fenótipo maligno que pode ser avaliada pela expressão imunohistoquímica de marcadores como o PCNA (BASERGA, 1991). O PCNA, ou antígeno nuclear de proliferação celular, representa uma proteína nuclear não histônica, que atua como um co-fator da DNA polimerase delta, sendo observada sua presença no ciclo celular na fase G1 tardia, com um pico na fase S e declínio durante a fase G2 e M. Geralmente, a demonstração da imunoexpressão do PCNA permite verificar a verdadeira fração proliferativa da entidade estudada (MIGHELL, 1995).

Segundo Tjalma *et al.* (2001), a análise imunohistoquímica do PCNA em carcinomas cervicais, pôde identificar uma forte associação da gradação tumoral, status dos linfonodos e o índice de células PCNA positivas, inferindo a validade do PCNA como indicador prognóstico. A obtenção da análise quantitativa das células PCNA positivas no estudo de carcinoma de células escamosas oral, sugere que os casos de escores mais elevados apresentam maior potencial proliferativo, o que contribui consequentemente, para um comportamento pelo menos localmente mais agressivo neste grupo de lesões (NOVELLINO *et al.*, 2003).

O citoesqueleto das células eucarióticas detém um poder de reorganização contínuo, ativado sempre que a célula altera a sua forma e se divide ou responde ao seu ambiente. Ele é constituído por três tipos de filamentos: microfilamentos, os microtúbulos e os filamentos intermédios (FI), onde estes últimos ainda se dividem em: neurofilamentos semelhantes a proteínas, queratinas e vimentina (KARANTZA, 2011). A vimentina é o principal filamento intermédio das células do tecido conjuntivo. Apesar de ser uma proteína característica do fenótipo mesenquimal, sua expressão tem sido descrita em células epiteliais e está envolvida com processos fisiológicos e/ou patológicos (GILLES *et al.*, 1999).

A detecção de proteínas de filamentos intermédios como a vimentina ou outras ajuda a determinar a origem das células tumorais quando existem situações de muita indiferenciação morfológica, uma vez que na maior parte dos casos as células transformadas mantêm a expressão dos seus FI originais (RAMOS-VARA, *et al.*, 2010).

De acordo com Alma Florescu *et al.* (2012), observou-se forte expressão de vimentina nas células do estroma adjacente as ilhas de epitélio neoplásico. A expressão da vimentina em células tumorais epiteliais tem sido descrito em neoplasias da mama, da próstata e em carcinomas cervicais (GILLES, *et al.*, 1996; LANG, *et al.*, 2002; KOKKINOS, *et al.*, 2007; LOGULLO, *et al.*, 2010). É considerado um importante filamento intermediário presente no citoplasma de células de Sertoli, e tem sido usada para identificar estas células (MOONEY *et al.*, 2002). Nos seres humanos, imunocoloração com vimentina é comumente positiva em Sertoliomas (MCCLUGGAGE *et al.*, 1998).

A detecção de filamentos intermediários, que compõem o citoesqueleto das células epiteliais, é uma das maneiras mais importantes de caracterizar a histogênese tumoral e de classificar tumores de origem desconhecida (ARAI *et al.*, 1994). As queratinas estão presentes na maior parte das células epiteliais sendo, assim, marcadores muito sensíveis à detecção de células malignas de origem epitelial (GRIFFITHS *et al.*, 1984). Arai *et al.* (1994), afirma que a expressão de filamentos intermediários nas células epiteliais mamárias pode ser mantida ou modificada quando essas células sofrem transformação neoplásica. Diferentes tipos de CK são expressas durante a diferenciação das células epiteliais, em diferentes estádios de desenvolvimento e em diferentes tecidos epiteliais, bem como em estadios patológicos ou sob alterações de ambiente celular (NAGLE, 1989).

Segundo Zuccari *et al.* (2004), estudos relacionados a expressão das citoqueratinas em carcinomas mamários em cadelas, demonstrou que a citoqueratina 18 pode ser um bom marcador diagnóstico e conseqüentemente um marcador para um prognóstico ruim.

3. RELATO DE CASO

Um cão macho, de dez anos de idade, sem raça definida e com peso corporal de 23,5 Kg, foi apresentado ao atendimento clínico do Hospital Veterinário do CCA/UFPB pela sua tutora, a qual informou um histórico de inapetência e aumento de volume na região testicular, o qual vinha progredindo já há 3 meses. A tutora do animal queixou-se ainda de tosse,

principalmente no período da noite, e que a cada dia o mesmo estava ficando mais apático. Relatou também que ela mesmo administrou, de forma empírica, antibiótico e antiinflamatório, não sabendo informar o nome dos medicamentos ou dosagem utilizada. Mesmo após o tratamento, a tutora relata que não observou melhora no estado do animal.

O animal era alimentado com comida caseira e ração, não possuía contactantes, a vermifugação estava atrasada e a vacinação antirrábica era a única que estava atualizada.

Ao exame físico, o cão apresentava postura quadrupedal, nível de consciência alerta, temperatura retal de 39,2°C, FC de 120 bpm e taquipnéia, pressão sistólica de 179 mmHg, TPC de 2 segundos, linfonodo submandibular esquerdo reativo e mucosas normocoradas. Durante o exame ainda foi observado na auscultação cardíaca, sopro em foco de válvula pulmonar e tricúspide, além da constatação do aumento de volume em testículo direito e aderido à bolsa escrotal com irrigação maior que o normal, ausência de dor à palpação e atrofia do testículo contralateral.

Nesta primeira consulta foi instituído um tratamento com Enalapril 20mg (Enalapril®), na dose de 0,85mg/kg, por via oral, 1 comprimido, BID até novas recomendações, objetivando inicialmente a melhora do quadro de hipertensão ocasionado por uma possível cardiopatia, para só assim poder submeter o animal a um procedimento cirúrgico (ablação escrotal) como forma de tratamento direcionado ao aumento de volume escrotal.

A proprietária retornou após um mês de tratamento, para reavaliação do animal e realização de exames pré-cirúrgicos. A mesma relatou que o animal havia voltado a se alimentar normalmente, e estava mais ativo. Referiu ainda que a tosse havia diminuído de forma significativa. Em exame físico o animal apresentou postura quadrupedal, nível de consciência alerta, temperatura retal de 38,7°C, FC de 120 bpm, taquipnéia, pressão sistólica 160 mmHg, mucosas normocoradas e linfonodos não reativos. Ainda verificou-se alterações durante ausculta pulmonar, indicando que o animal apresentava edema nos pulmões, sendo considerado consequência do quadro cardíaco. Referente ao aumento de volume escrotal, havia ocorrido um aumento no tamanho desde a última consulta, indicando que o mesmo vinha progredindo ao passar dos dias. Foi realizada a coleta de sangue do animal para hemograma e bioquímico, contudo não foram encontradas alterações, possibilitando marcar a

cirurgia do mesmo. O animal continuou sendo tratado com Enalapril, sendo ainda adicionado ao tratamento a furosemida (Furosemida®) de 40 mg, na dose de 2mg/kg, 1 comprimido BID, objetivando a melhora do quadro de edema pulmonar.

Após uma semana a tutora retornou com o animal para realização da cirurgia mediante um termo de autorização assinado pela mesma, consentindo a anestesia e posterior procedimento cirúrgico ao qual o animal seria submetido, lembrando de que era necessário a mesma estar consciente do risco que a cirurgia representava, já que se tratava de um animal cardiopata. Além disso, antes do procedimento cirúrgico, que se tratava de uma ablação escrotal visando retirada completa da bolsa escrotal, procedimento este recomendado em casos de tumores em estágio avançado e em progressão, o animal foi submetido a exames de RX e US a procura de metástase.

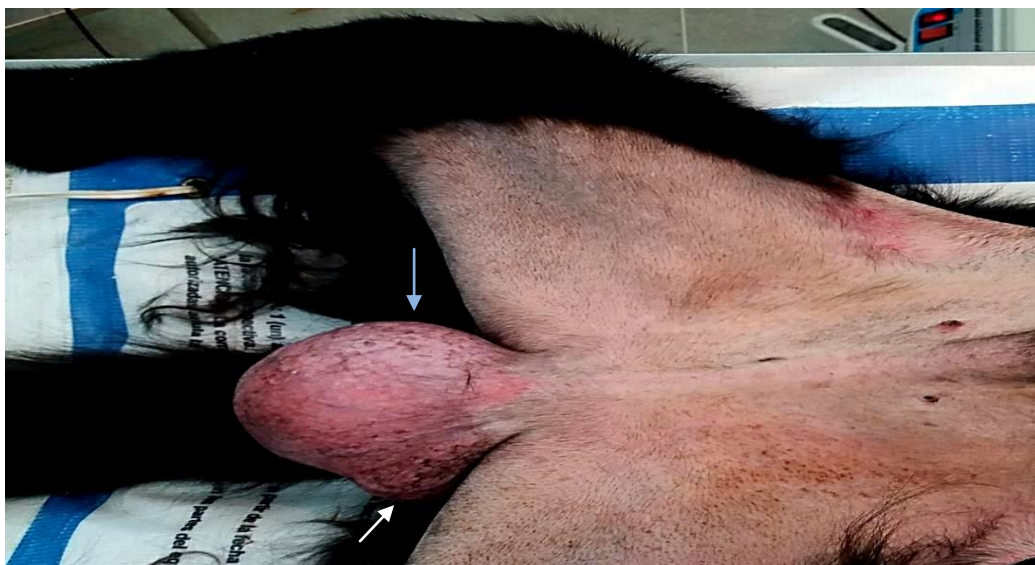


Fig. 1. Sertolioma maligno em cão. Aumento de volume no testículo direito (seta azul) e atrofia do testículo esquerdo (seta branca) em cão, SRD, 10 anos, com suspeita de neoplasia testicular.

Em relação aos hemogramas e bioquímico não foram observadas alterações relacionadas com os processos tumorais. Este fato está de acordo com a bibliografia que refere que os resultados, usualmente são normais, exceto nos casos que evidenciem síndrome de feminização (MORRIS; DOBSON, 2001).

No RX do tórax posição LL, realizado em busca da evidência de metástase, verificou-se a presença de alterações nodulares maiores que 0,5 cm de diâmetro em lobo caudal direito sendo sugestivo de micrometástase. No cão, a percentagem de sertoliomas que metastizam é

baixa (entre 2 e 15 % - WITHROW E REEVES, 1996), tendo sido reportados casos com metástases em órgãos internos como fígado, pulmão, baço, podendo também ocorrer na pele (HERVATIC, 2011).

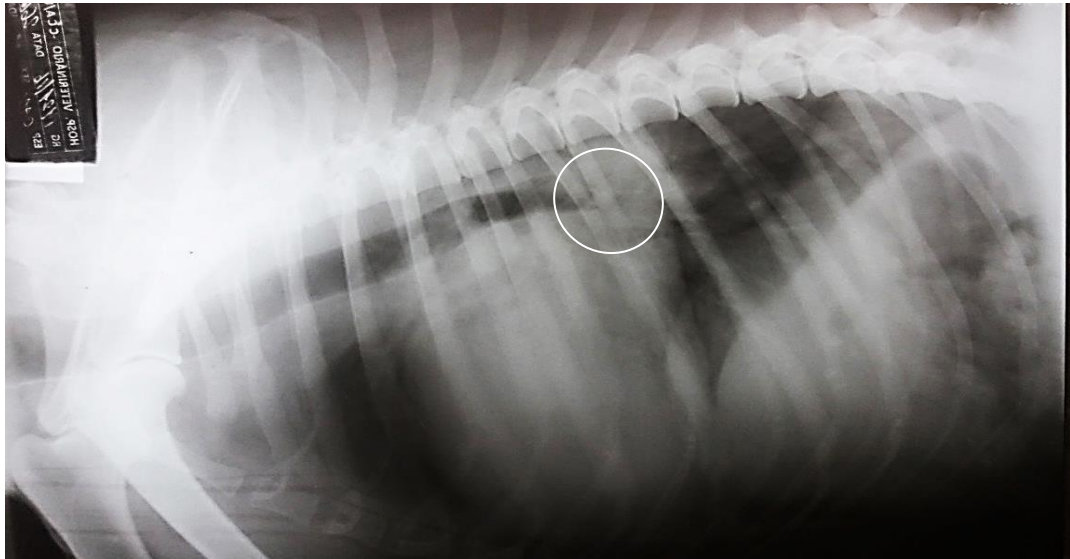


Fig. 2. Raio X torácico posição LL em cão, SRD, 10 anos com suspeita de neoplasia testicular. alterações nodulares maiores que 0,5 cm de diâmetro (círculo branco) em lobo caudal direito sendo sugestivo de micrometástase.

Na ultrassonografia, o testículo direito apresentou 7,12 cm de comprimento, homogêneo, hiperecótico, com lesão focal hipoeecóica (2,23 cm de diâmetro e 1,63 de comprimento), como também descreve Domingos & Salomão (2011). Apresentou fluxo sanguíneo visualizado em Doppler color, sendo indicativo de neoplasia. Os demais órgãos não apresentaram alterações.



Fig. 3. Ultrassonografia do testículo direito, de cão, SRD, 10 anos, com suspeita de neoplasia testicular.

Após realização dos exames o animal foi submetido à cirurgia, onde logo depois da incisão cirúrgica e retirada dos testículos observou-se que o testículo direito apresentava-se alterado e o testículo esquerdo estava atrofiado.

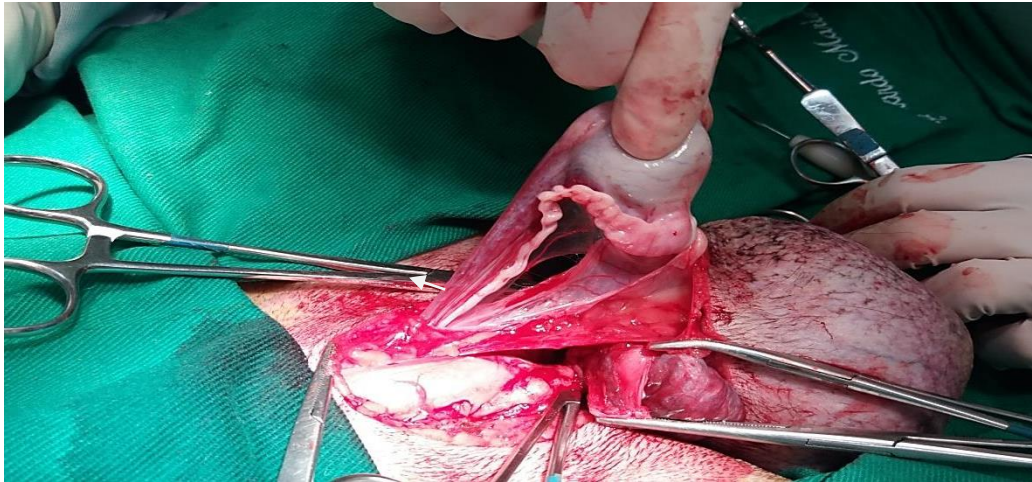


Fig. 4. Orquiectomia associada à ablação escrotal em cão acometido por sertolioma maligno.

As peças cirúrgicas coletadas durante cirurgia foram acondicionadas em um frasco de plástico devidamente identificado com os dados do paciente contendo formol tamponado a 10%, e encaminhado para realização do exame histopatológico no Laboratório de Histopatologia do Hospital veterinário.

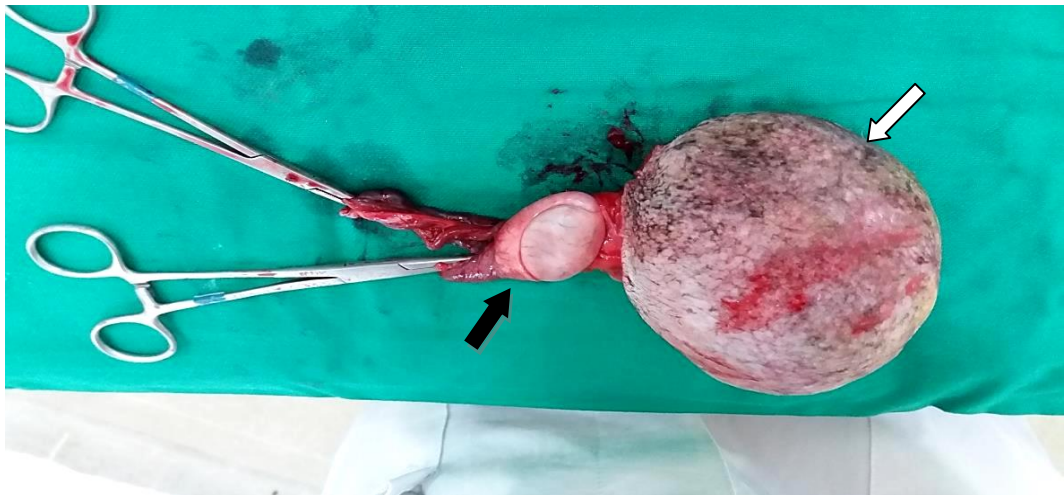


Fig. 5. Peça cirúrgica demonstrando alteração no testículo direito (seta branca) e atrofia de testículo esquerdo (seta preta).

No pós-operatório do animal foram prescritos, enrofloxacino (Enrofloxacino® - 2,5 mg/kg, VO, BID, 10 dias), dipirona (Dipirona® - 25mg/kg, VO, BID, 3 dias), meloxicam

(Meloxicam® - 0,1mg/kg, VO, SID, 3 dias) e PVPI tópico (aplicar na ferida cirúrgica, BID, 10 dias).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Macroscopicamente o testículo acometido apresentava-se firme, lobulado, superfície de corte lisa, com 7,5 cm de largura x 6,0 cm de comprimento. Apesar de grande neste caso, quando este tipo de tumor se apresenta nos testículos retidos no abdômen podem ter até vinte e cinco centímetros de diâmetro (ESLAVA & TORRES, 2008).



Fig. 6. Corte longitudinal demonstrando macroscopicamente a região interna do Sertolioma.

De acordo com a descrição do laudo histopatológico, o testículo se apresentava com arquitetura alterada, com o parênquima substituído por células neoplásicas grandes. O núcleo dessas células variavam de oval a alongado, o citoplasma era eosinofílico escasso e moderado com bordas indistintas, conforme também descreveram Borbil & Catoi (2007). Em algumas áreas as células estavam formando um padrão sólido. Em meio ao tumor havia extensas áreas de necrose e hemorragia, as quais são encontradas em particular nos tumores malignos, corroborando para o que diz Young (2008).

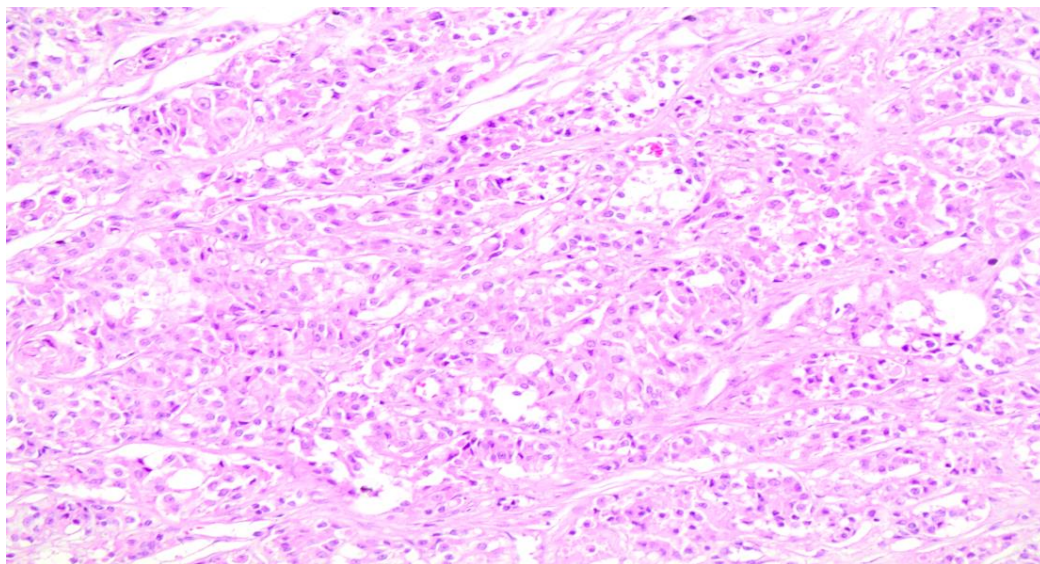


Fig. 7. Fotomicrografia de Tumor de Células de Sertoli. HE. Obj.20x.

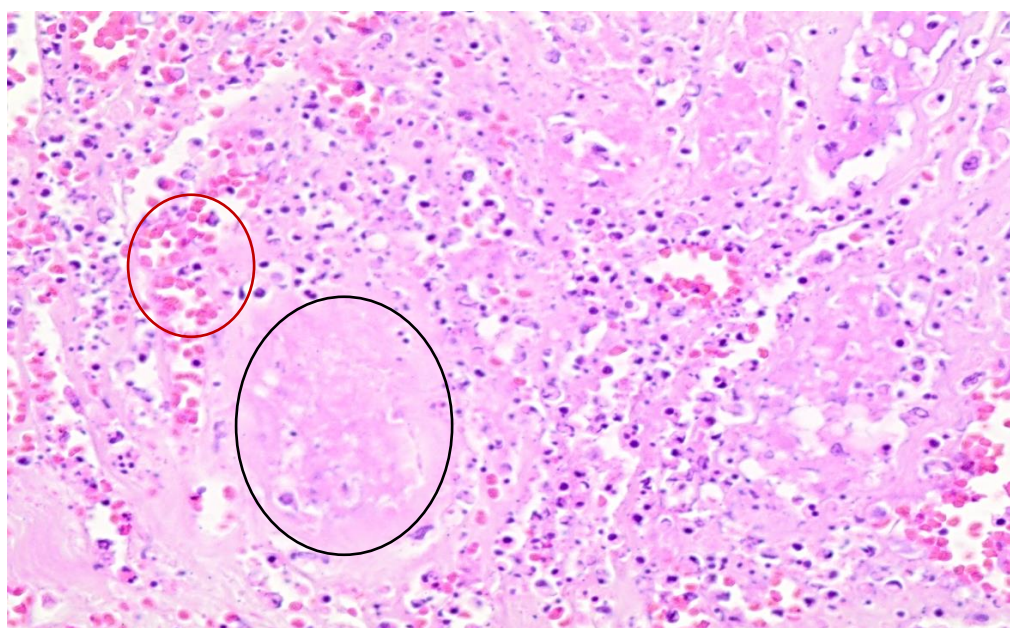


Fig. 8. Fotomicrografia de Tumor de Células de Sertoli. HE. Obj.40x. Área de necrose (círculo preto) e área de hemorragia (círculo vermelho).

De acordo com as análises histopatológicas, diagnosticou-se Sertolioma Maligno, sendo este tumor, bastante frequente em cães criptorquídicos idosos de acordo com Junqueira; Carneiro (2004). A localização abdominal ou inguinal dos testículos é importante para o desenvolvimento de metade dos tumores de Sertoli, pois a temperatura elevada do abdômen destrói as células espermatogênicas e permite o desenvolvimento das células de Sertoli (MORRIS & DOBSON, 2001). O animal do caso citado, não coincide com tais referências, já

que o mesmo possuía os dois testículos situados na bolsa escrotal. Observou-se também que o testículo direito foi o afetado, tal como referiu Morris; Dobson (2001).

Dentre os tumores testiculares em cães, o das células de Sertoli (ou sertolioma), é o terceiro mais comum. O cão do presente estudo tinha a idade de 10 anos, confirmando o que Eslava; Torres (2008) afirma em sua bibliografia, onde a idade comum de aparecimento de tumores testiculares está compreendida entre os 8 e 10 anos, podendo ser considerado um fator predisponente no animal do caso. O animal do caso também não apresentava sinais clínicos relacionados com o processo neoplásico, contribuindo para o que McEntee (2002) afirma que na maioria dos casos, cães com neoplasias testiculares são assintomáticos, e ainda com Choi et al (2008), o qual afirma que apenas cerca de vinte a trinta por cento dos tumores de células de Sertoli podem ser hormonalmente ativos e os cães podem apresentar síndrome de feminização.

Como escolha para o tratamento foi realizada orquiectomia bilateral, que segundo a maioria dos autores, é o tratamento de eleição e usualmente curativo (MCENTEE, 2002; FAN; LORIMIER, 2007), associado à ablação escrotal, que está indicada em casos de traumatismo escrotais graves, abscessos e processos isquêmicos, e é considerada necessária quando o escroto é afetado por neoplasias (HEDLUND, 2007). Não foi necessária a realização de outras alternativas de tratamento, pois o paciente não apresentou alteração nos parâmetros clínicos após a cirurgia.

5. CONCLUSÃO

As neoplasias testiculares são as segundas mais frequentemente observadas nos canídeos machos geriátricos, as quais têm como tratamento de eleição a orquiectomia bilateral, apresentando comumente bons resultados. O animal do caso não apresentava testículo retido no abdome, o que a idade pode ter se tornado um fator predisponente. Apesar de ser uma neoplasia que raramente libera metástase, após realização de exame radiográfico, o resultado foi sugestivo de micrometástase no pulmão. Na maioria dos casos, cães com neoplasias testiculares são assintomáticos, confirmando o que foi visto neste estudo, onde o animal não apresentou síndrome de feminização. O exame histopatológico foi primordial e suficiente para confirmação do diagnóstico de sertolioma maligno.

As afecções testiculares possuem grande importância na clínica de pequenos animais, se tornando necessário o reconhecimento precoce por meio de um bom exame clínico ou por qualquer método diagnóstico, garantindo que o tratamento seja feito de forma rápida e adequada. Conclui-se que é necessário também a conscientização dos proprietários, orientando-os a realização da castração precoce no caso de animais sem perspectiva para reprodução, sendo um meio eficaz para evitar o desenvolvimento deste tipo de neoplasia.

REFERÊNCIAS

- ALBERS, P; ALBRECHT, W; ALGABA, F; BOKEMEYER, C; COHNCEDERMARK, AMANN, R.P. Sperm Production Rates. In. JOHNSON A.D.; GOMES, W.R.; VANDEMARK, N.L. (Ed.) The Testis. New York, v.1, cap.7, p.433-482. 2009.
- ALBERS, P; ALBRECHT, W; ALGABA, F; BOKEMEYER, C; COHNCEDERMARK, G; FIZAZI, K; HORWICH, A; LAGUNA, M.P. Orientações sobre tumor do testículo, p. 74, 2009.
- ANDRIOLO, A. Marcadores tumorais bioquímicos. Gestão estratégica em medicina laboratorial, n.4, p.1-3, 2005.
- ARAI, K., KANEKO, S., NAOI, M., SUZUKI, K., MARUO, K., UEHARA, K. (1994). Expression of stratified squamous epithelial type cytoqueratin by canine mammary epithelial cells during tumorigenesis: type I (acidic) 57 kilodalton cytokeratin could be a molecular marker for malignant transformation of mammary epithelial cells. Journal of Veterinary Medicine Science, 56, 51-58.
- ARGYLE, D.; BREARLEY, M.J.; TUREK, M.M. Decision Making in Small Animal Oncology (Cap. 3. pp. 45-50). Iowa: Wiley Blackwell. 2008.
- BANCO, B.; GIUDICE, C.; VERONESI, M.C.; GEROSA, E.; GRIECO, V. An immunohistochemical study of normal and neoplastic canine sertoli cells. J. Comp. Pathol., v. 143, p. 239-247, 2010.
- BANCO, B.; GIUDICE, C.; VERONESI, M. C; GEROSA, E.; GRIECO, V. Immunohistochemical Study of Normal and Neoplastic Canine Sertoli Cells. J Comp. Pathol., v. 143, p. 239-247, 2010.
- BARRA, M.B. O uso da imunohistoquímica no diagnóstico: indicações e limitações. Rev. AMRIGS, Porto Alegre, v.50, n.2, p. 173-184, 2006.
- BASERGA R. Growth regulation of the PCNA gene. J Cell Science 1991; 98:433-436.
- BORBIL, S.; CATOI, C. Canine Sertoli Cell Tumor: Case Report. Bulletin USAMV-CN. Roménia. 2007.

BOSSCHERE, H. DE; DEPREST, C. Estrogen-induced pancytopenia due to a Sertoli cell tumor in a cryptorchid Beauceron. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, p.79, 2010.

CAPELOZZI VL. Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão. *J Pneumol*. 2001;27(6):321-28.

CHOI, U.; KIM, H.; CHOI, J.; KIM, H.; JANG, J.; LEE, C. Sertoli Cell Tumor Accompanied by Pancytopenia in a Dog. *Journal of Veterinary Clinics*, 25(6). Coreia. 2008.

CIAPUTA, R.; NOWAK, M.; KIELBOWICZ, M.; ANTONCZYK, A.; BLAZIAK, K.; MADEJ, J.A. Seminoma, sertolioma and leydigocitoma in dogs: clinical and morphological correlations. *Bull. Vet. Inst. Pulawy.*, v. 56, p. 361-367, 2012.

COOLEY, D.M., WATERS, D.J. (2001). Tumors of the male reproductive system. In: WITHROW, S.J., MACEWEN, E.G. (Eds). *Small Animal Clinical Oncology*. (3ª ed., Cap. 24, pp. 478- 482). Philadelphia: Saunders.

CUNNINGHAM, J.G.; KLEIN, B.G. *Fisiologia Veterinária*. (4ª ed., cap. 35, pp. 518523). Espanha: Elsevier Saunders. 2009.

D'ANGELO, A.R.; VITA, S.; MARRUCHELLA, G.; FRANCESCO, G. Canine testicular tumors: a retrospective investigation in Abruzzo and Molise, Italy. *Vet. Ital.*, v. 48, p. 335-339, 2012.

DAVIES, M. *Canine And Feline Geriatrics*. (Cap.6., pp. 103-109). Library of Veterinary practice. Dorset. (1996).

DERNELL, W.S. Skin Tumors- Case management. The North American Veterinary Conference. Florida. (2005).

DOMINGOS, T.C.S; SALOMÃO, M.C. Meios de diagnóstico das principais afecções testiculares em cães: revisão de literatura. *Rev. Bras. Reprodução Animal*, Belo Horizonte, v.35, n.4, p.393 – 399, 2011.

DYCE, K.M. (Keith M.). *Tratado de anatomia veterinária* / K.M. Dyce, W.O. Sack, C.J.G. Wensing; [tradução Renata Scavone de Oliveira... et al.]. – Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p. 184.

EISENBERG, A.L.A.; KOIFMAN, S. Câncer de mama: marcadores tumorais (Revisão de literatura). Rev. Bras. Cancerol., v.47, n.4, p. 377-388, 2001.

ESLAVA, M. P; TORRES, V. G. Neoplasias testiculares en caninos: un caso de tumor de células de Sertoli. Revista MVZ Córdoba, Vol. 13, Núm. 1, 2008, pp. 12151225.

FAN, T.M.; LORIMIER, L.F. Tumors of the male reproductive system. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. Small animal clinical oncology. 4. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007. p. 637-641.

FELMAN, E.C.; NELSON, R.W. Endocrinología y reproducción en perros y gatos. 2a ed. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 2000.

FLORESCU A., MĂRGĂRITESCU C., SIMIONESCU C.E., STEPAN A. Immunohistochemical expression of MMP-9, TIMP-2, E-cadherin and vimentin in ameloblastomas and their implication in the local aggressive behavior of these tumors. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Jan 12];53(4):975-84. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23303021>

FONSECA, C. V. C. V. Prevalência e tipos de alterações testiculares em canídeos. Lisboa, p. 1 – 69, 2009.

FOSTER, R.A.; LADD, P.W. The male genital system. In: JUBB, K.V.F.; KENNEDY, P.C.; PALMER, N. Pathology of domestic animals. 5.ed. Nova York: Saunders, 2007. v. 3, p. 611-619.

GILLES, C., POLETTE, M., PIETTE, J., DELVIGNE, A.C., (1996) Thompson EW, Foidart JM. Vimentin expression in cervical carcinomas: association with invasive and migratory potential. Journal Pathology; 180(2):175–80.

GILLES, C; POLETTE, M.; ZAHM, J. M.; TOURNIER, J. M.; VOLDERS, L.; FOIDART, J. M.; BIREMBAUT, P. Vimentin contributes to human mammary epithelial cell migration. Journal of cell science, v. 112, p. 4615-4625, 1999.

GRIECO, V.; RICCARDI, E.; RONDENA, V.; CIAMPI, V.; FINAZZI, M. Classical and spermatocytic seminoma in the dog: histochemical and immunohistochemical findings. J. Comp. Pathol., v. 137, p. 41-46, 2007.

GRIFFITHS, B.V., LUMSDEN, J.H., VALLI, V.E.O. (1984). Fine Needle Aspiration Cytology and Histologic Correlation in Canine Tumors. Veterinary Clinical Pathology, 13, 13-17.

HAFEZ, E.S.E. Reprodução animal. 7.ed. São Paulo: Manole, 2004. p. 5-12.

HEDLUND, C. S. (2007). Surgery of the male reproductive tract. In T. W. Fossum, Small animal surgery. Missouri: Mosby Elsevier.

HERVATIC, C.A., Case report: Sertoli cell tumor. Retirado: Fevereiro, 25, 2011 de <http://www.vmsg.com/sertoli-cell-tumor>

HOLLIER, B. G., EVANS, K., MANI, S. A., The Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Cancer Stem Cells: A coalition against cancer therapies. Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, v. 14, p. 29-43, 2009.

HORTA, R.S.; COSTA, M.P.; LAVALLE, G.E.; ARAÚJO, R.B.; CASSALI, G.D. Fatores prognósticos e preditivos dos tumores caninos definidos com o auxílio da imuno-histoquímica. Cienc. Rural., v. 42, p. 1033-1039, 2012.

HOSKINS, J.D. Testicular cancer remains easily preventable disease. DVM EWSMAGAZINE. USA. 2004.

ISLAM S, KIM J.B., TRENDL J., WHELOCK M.J., JOHNSON K.R. Vimentin expression in human squamous carcinoma cells: relationship with phenotypic changes and cadherin-based cell adhesion. Journal of cellular biochemistry [Internet]. 2000 Apr [cited 2013 Jan 12];78(1):141-50. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10797573>

IVASKA J., PALLARI H.M., NEVO J., ERIKSSON J.E. Novel functions of vimentin in cell adhesion, migration, and signaling. Experimental cell research [Internet]. 2007 Jun 10 [cited 2012 Oct 30];313(10):2050-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512929>

JUNQUEIRA, L.C; CARNEIRO, J. Histologia Básica. (10^a ed., pp. 423-424). Rio Janeiro: Guanabara Koogan S.A. 2004.

KARANTZA, V. (2011). Keratins in health and cancer: more than mere epithelial cell markers. *Oncogene*, 30 (2): 127-138.

KENNEDY, P.C.; CULLEN, J.M.; EDWARDS, J.F.; GOLDSCHMIDT, M.H.; LARSEN, S.; MUNSON, L.; NIELSEN, S. Histological classification of tumors of the genital system of domestic animals. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology and the American Registry of Pathology and The World Health Organization Center for Worldwide Reference on Comparative Oncology, 1998.

KOKKINOS, M.I., WAFAI, R., WONG, M.K., NEWGREEN, D.F., THOMPSON, E.W., WALTHAM, M. (2007). Vimentin and epithelial–mesenchymal transition in human breast cancer – observations in vitro and in vivo. *Cells Tissues Organs*; 185(1–3):191–203.

KÖNIG, H.E. Anatomia dos animais domésticos: texto e atlas colorido. Volume 2: Órgãos e Sistemas/ Horst Erich König e Hans-Georg Liebich; trad. Althen Teixeira Filho. – Porto Alegre : Artmed, 2004. p. 119-121.

LANG, S.H., HYDE, C., REID, I.N., HITCHCOCK, I.S., HART, C.A., BRYDEN, A.A. (2002). Enhanced expression of vimentin in motile prostate cell lines and in poorly differentiated and metastatic prostate carcinoma. *Prostate*; 52(4):253–63.

LIAO, A.T.; CHU, P.; YEH, L.; LIN, C.; LIU, C. A 12-Year retrospective study of canine testicular tumors. *J. Vet. Med. Sci.*,v. 71, n.7, p. 919–923, 2009.

LIPOWITZ, A. L. et al. Testicular neoplasms and concomitant clinical changes in the dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, v. 163, n. 12, p. 1364-1368, 1973.

LOGULLO, A.F., NONOGAKI, A. F. S., PASINI, F.S., OSORIO, C.A., SOARES, F.A., BRENTANI, M.M. (2010). Concomitant expression of epithelial mesenchymal transition biomarkers in breast ductal carcinoma: association with progression. *Oncology Reproduction*; 23(2):313–20.

- MACLACHLAN, N.J.; KENNEDY, P.C. Tumors of the Genital Systems. In: MEUTEN, D.J. (Ed.). Tumors in domestic animals (4^a ed., cap. 11., pp.- 561-567). Iowa: Blackwell Publishing Company. 2002.
- MAIOLINO, P.; RESTUCCI, B.; PAPPARELLA, S.; PACIELLO, O.; DE VICO, G. Correlation of nuclear morphometric features with animal and human World Health Organization International Histological Classifications of canine spontaneous seminomas. Vet. Pathol., v. 41, p. 608–611, 2004.
- MASSERDOTTI, C. Tumori Testicolari del cane: diagnostica citologica e correlazioni istopatologiche. Veterinaria Anno 14, n1. Salò. 2000.
- MCCLUGGAGE WG, SHANKS JH, WHITESIDE C, MAXWELL P, BANERJEE SS, BIGGART JD. Immunohistochemical study of testicular sex cord-stromal tumors, including staining with anti-inhibin antibody. Am J Surg Pathol 1998;22:615–619.
- MCENTEE, M.C. Reproductive oncology. USA: Elsevier Science. 2002.
- MIGHELL A. PCNA and p53. Oral Oncol Eur J Cancer. 1995;31B:403-4.
- MOONEY EE, NOGALES FF, BERGERON C, TAVASSOLI FA. Retiform Sertoli-Leydig cell tumours: clinical, morphological and immunohistochemical findings. Histopathology 2002;41:110–117.
- MORRIS, J.; DOBSON, J. Small animal oncology (pp. 174-177). Oxford: Blackwell Science. 2001.
- MORRISON, W.B. (2002). Cancer in dogs and cats- Medical and surgical management. (2^a ed., pp- 559-560). China: Teton New Media.
- NAGLE, R.B. (1989). Intermediate filaments. Efficacy in surgical pathologic diagnosis. American Journal Clinic Pathology. 91 (4 suppl 1): S 14-8.
- NASCIMENTO, E. F.; SANTOS, R. L. Patologia da Reprodução dos Animais Domésticos. 2a edição. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan. p. 94-102. 2003.
- NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Fundamentos de medicina interna de pequenos animais. (2^a Ed., pp. - 716-717). Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2001.

NODETVET, A., GAMLEM, H., GUNNES, G., GROMOL, T., INDREBO, A., MOE, L. (2010). Breed differences in the proportional morbidity of testicular tumors and distribution of histopathologic types in a population-based canine cancer registry. *Veterinary and Comparative Oncology* Volume 9, Issue 1, pages 45-54. USA.

NOVELLINO A.T.N.; AMORIM R.F.B.; QUEIROZ L.M.G.; FREITAS R.A. Análise da imunoexpressão do PCNA e p53 em carcinoma de células escamosas oral: correlação com a gradação histológica de malignidade e características clínicas. *Acta Cir Bras* [serial online] 2003 Set-Out;18(5). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/acb>.

OVEREND, M.A.D. Case Report – Removal of an Abdominal Sertoli Cell Tumour in a Dog. 2002.

PAPANOIANNOU, N.; PSALLA, D.; ZAVLARIS, M.; LOUKOPOULOS, P.; TZIRIS, N.; VLEMMAS, I. Immunohistochemical expression of dogTERT in canine testicular tumours in relation to PCNA, Ki67 and p53 expression. *Vet. Res.*, v. 33, p. 905-919, 2009.

PETERS, M. A. J.; ROOIJ, D. G.; TEERDS, K. J.; et al. Spermatogenesis and testicular tumours in ageing dogs. *Journal of reproduction and fertility*, p. 443-452, 2000.

PETERS, M. A. J.; JONG, F. H. TEERDS, K. J.; ROOIJ, D. G. DE; DIELEMAN, S. J.; VAN SLUIJS, F. J. Ageing, testicular tumors and the pituitary–testis axis in dogs. *Journal of Endocrinology*, 153–161, 2000.

PLIEGO, C. M.; FERREIRA, M. L. G; FERREIRA, A. M. R.; LEITE, J. S. Sertolioma metastático em cão. *Vet. Zootec. Supl.*, v. 15, p. 56-57, 2008.

RAMOS-VARA, J.A., AVERY, A.C., AVERY, P.R., (2010). Advanced Diagnostic Techniques. In: Raskin, R.E., Meyer, DE. (Eds.), *Canine and Feline Cytology: A Color Atlas and Interpretation Guide*, 2nd ed. Saunders, Missouri, pp. 395–437.

REIF, J.S. The epidemiology and incidence of cancer. In: WITHROW, S.J.; MACEWEN, E.G. *Small animal clinical oncology*. 4. ed. Philadelphia: WB Saunders, 2007. p. 637-641.

SABATINO, B.; MYSORE, J. Tumors of dog testis. *Veterinary Pathology Anatomic Clerkship Program*. Atenas. 2007.

SAMUELSON, D.A. *Tratado de histologia veterinária*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007. 527p.

SANTOS, R.L.; SILVA, C.M.; RIBEIRO, A.F.C.; SERAKIDES, R. Neoplasias testiculares em cães: frequência e distribuição etária. Arquivo Brasileiro Medicina Veterinária e Zootecnia, Volume 52, n.1. Belo Horizonte: Escola Veterinária UFMG. 1999.

SCHAER, M. Medicina Clínica del Perro Y el Gato (pp. 484-485). Barcelona: Masson Elsevier. 2006.

SCHMITT, F.C. Marcadores prognósticos em carcinoma mamário. In: ALVES, V.A.F.; BACCHI, C.E.; VASSALLO, J. Manual de Imuno-histoquímica. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia, 1999. p. 30-46.

SCOTT, D. W. et al. Dermatologia de Pequenos Animais. 5. ed. Rio de Janeiro: Interlivros, p. 1130. 1996.

SMITH A, TEKNOS T.N., PAN Q. Epithelial to mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncology [Internet]. 2012 Nov 19 [cited 2013 Jan 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23182398>

T.C.S. DOMINGOS; M.C. SALOMÃO. Meios de diagnóstico das principais afecções testiculares em cães: revisão de literatura. Rev. Bras. Reprod. Anim., Belo Horizonte, v.35, n.4, p.393-399, out./dez. 2011. Disponível em www.cbpa.org.br

TILLEY, L.P.; SMITH, F.W.K. The 5 minute veterinary consult canine and feline (pp. 1056-1057). USA: Williams & Wilkins. 1997.

TJALMA W.A., WEYLER J.J., BOGERS J.J., POLLEFLIET C., BAAY M., GOOVAERTS G.C., VERMORKEN J.B., van DAM P.A., van MARCK E.A., BUYTAERT P.M. The importance of biological factors (bcl-2, bax, p53, PCNA, MI, HPV and angiogenesis) in invasive cervical cancer. Eur J Obstet Gynecol Reproduc Biol 2001;97:223-30.

VEIGA, G.A.L.; BARBOSA, A.; D'OLIVEIRA, K.S.; BRITO, C.; KITAHARA, F.; FRIGNANI, J.F.; IANNONE, M.A.B.; PEREIRA, F.P.; CARRAMENHA, C.P. Retrospective study of tumors at the genital tract of dogs presented at the veterinary hospital of Unisa during the period of February 2000 to December 2008. Proceedings of the 34th World Small Animal Veterinary Congress. Brasil. 2009.

WITHROW, S.J. E REEVES, N.P. (1996). Tumors of the Male Reproductive Tract. In: Small Animal Clinical Oncology. 2ª edição. Editores: S.J. Withrow e E.G. MacEwen. W.B. Saunders Company (Philadelphia), 373-379.

YOUNG, R.H. Testicular Tumors - Some New and a Few Perennial Problems. Archive Pathologic Lab Med. Volume 132:548-564. Boston. 2008.

YU, C.; HWANG, D.; YHEE, J.; KIM, J.; IM, K.; NHO, W.; LYOO, Y.; SUR, J. Comparative immunohistochemical characterization of canine seminomas and Sertoli cell tumors. J. Vet. Sci.,v. 10, n. 1, p. 1-7, 2009.

ZUCCARI, D.A.P.C. , PAVAM, M.V. , CORDEIRO J.A., SANTANA, A.E. A imuno-expressão das citoqueratinas como marcadores diagnósticos e prognósticos nas neoplasias mamárias caninas. Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias (2004) 99 (551) pag.173-178.

ZUCCARI, D.A.P.C.; PAVAM, M.V.; TERZIAN, A.C.B.; PEREIRA, R.S.; RUIZ, C.M.; ANDRADE, J.C. Immunohistochemical evaluation of e-cadherin, Ki-67 and PCNA in canine mammary neoplasias: Correlation of prognostic factors and clinical outcome. Pesqui. Vet. Bras., v. 28, p. 207-215, 2008.